

MR 환경 내 의료기기 발열 시뮬레이션을 위한 위험수준 설계방안

김소희, 이수경, 이태희, 이주선, 박해대, 고동현*

식품의약품안전평가원

tg5010@korea.kr, sk1218@korea.kr, 2taehee@korea.kr, idcg01@korea.kr, hdspace@korea.kr *godh@korea.kr

A Risk Level Design for Simulation of Medical Device Heating in MR Environment

Sohee Kim, Su-kyoung Lee, Tae-hee Lee, Ju-seon Lee, Hae Dae Park, Donghyun Go*

*National Institute of Food and Drug Safety Evaluation

요약

자기공명영상(MRI) 촬영 시 발생하는 무선주파수는 금속을 포함한 이식형 의료기기의 발열을 초래할 수 있어, 이식형 의료기기 허가 시 발열 안전성 평가자료 제출은 필수적이다. 본 연구에서는 컴퓨터 모델링 및 시뮬레이션(이하, CM&S)으로 평가한 MR 환경 내 발열 안전성 자료가 규제 근거로 활용될 수준의 신뢰성을 확립할 수 있도록 ASME V&V 40를 바탕으로 모델 위험도 및 신뢰성 요소별 목표 설정에 고려되어야 할 사항을 도출하고 위험 수준 설계방안을 제안한다.

I. 서론

자기공명영상(MRI) 장비는 방사선 피폭의 위험 없이 인체 내부를 영상화할 수 있어 의료현장에서 진단에 널리 활용되고 있다. 하지만 MRI에서 발생하는 무선주파수(RF)는 스텐트 등 인체에 이식되는 금속이 포함된 의료기기의 온도를 상승시킬 수 있어, 조직 손상을 일으킬 수 있다.

이에 식약처는 인체 이식형 의료기기를 허가할 때, MR 환경에 노출된 금속 부분의 발열 정도를 사전에 평가해 안전성을 확인하고 있다. 이식형 의료기기는 주로 신체 일부를 대체·보완 하므로 이식을 받는 사람의 체형에 맞추기 위해 하나의 제품이 다양한 크기와 형태의 시리즈로 구성하는 경우가 많다. 이러한 시리즈 모델은 최소 수 백에서 수 만개까지도 구성되기도 하며, 각 모델 전체에 대해 MR 환경 발열성 평가를 직접 진행하는 것은 제조업체에게 매우 큰 비용과 시간 측면의 부담을 초래하기에, 미국 FDA 가이드선에서는 컴퓨터 모델링을 활용해 최대 가열이 예상되는 모델(worst case)을 선정해 물리적 시험을 진행하는 방법을 안내하고 있다.[1] 컴퓨터 모델링 및 시뮬레이션(CM&S)은 현실의 실험을 가상의 환경에서 수행하여 결과를 예측할 수 있지만, 가상 환경 구현을 위해서는 현실을 일부 단순화하고, 전체를 가정함으로써 입력 조건을 단순화하는 과정을 거치게 된다. 이러한 단순화와 가정은 결국 결과에 영향을 미치게 되고, CM&S의 결과는 필연적으로 믿을 수 있는지(trusted)에 대한 평가가 필요하다. 이를 위해 전문가들은 CM&S의 결과가 얼마나 정확하고, 현실을 잘 구현하는지 평가하기 위한 도구로 VVUQ(verification, validation and uncertainty quantification) 과정을 개발했고, 미국기계학회(ASME)에서는 분야별 VVUQ 절차를 표준화하고 있다. 이 중 ASME V&V40은 의료기기 분야에서의 CM&S의 신뢰성 평가 방법을 제시하면서, 의료기기 성능 예측의 근거로 CM&S를 활용할 때 환자에게 잠재적 위험이나 불필요한 위험 노출 가능성을 고려할 수 있도록 위험도 기반의 신뢰성 확립(establish credibility) 과정의 중요성을 강조한다.[2] 이는 VVUQ 절차에 앞서, 의료기기의 위험도에 따라 어느 정도의 목표를 가지고 VVUQ를 수행할 것인지를 사전에 확립하는 과정으로, 평가자의 경험과 지식에 따라 주관적으로 정해질 수 있는 VVUQ를 객관화시켜 평가의 신뢰성을 높여준

다.

이에 본 연구에서는 이식형 의료기기의 MR 환경에서 발열 안전성을 평가하기 위한 가혹조건(worst case) 선정방법에 CM&S를 적용하고 이를 이용해 전체 시리즈 모델의 안전성을 입증하고자 할 때, CM&S 결과의 신뢰성 확립 과정에 필요한 모델 위험도 평가 시 고려사항을 도출하고, 특히 신뢰성 요소별 위험 수준을 새로이 설계하는 방안을 제안하고자 한다.

II. 본론

본 연구에서는 4등급 이식형 의료기기 중 심혈관용 스텐트를 기준으로, MR 환경에서 발열 안전성 시험에 대한 CM&S 결과의 신뢰성 확립 과정에 고려해야 할 사항을 도출하고 위험수준을 설계하였다.

1. ASME V&V 40에서의 위험도 기반 신뢰성 확립 절차

ASME V&V 40에서의 신뢰성 확립은 관심문제(Question of interest)를 통해 해결하고자 하는 문제를 파악하는 것에서 시작한다. 그리고 관심문제를 해결하는데 사용되는 CM&S의 특정 역할과 범위를 규정하는 사용상황(Context of use, COU)을 규정한다. 정해진 사용상황에 따라 모델 위험도 평가, 신뢰성 요소별 위험수준을 설정해 신뢰성을 확립한다.

다만, 표준에서는 아래 표1, 표2 및 표3과 같이 정량적 방법이 아닌, 실무자가 올바른 판단을 할 수 있도록 도움을 주고자 신뢰성 평가 요소별 위험수준을 일반적 개념의 예시로 제시하고 있다. 이에 표준을 만든 ASME V&V 40 분과위원회에서도 이 표준은 다른 분야에 적용할 수 있을 만큼 일반적이라고 기술한다.[2]

[표1] 모델영향(Model Influence)의 위험수준 예시

- | |
|--|
| (1)낮음: 시뮬레이션 모델의 시뮬레이션 출력이 결정에 있어 부차적인 요인이다. |
| (2)중간: 시뮬레이션 모델의 시뮬레이션 출력이 결정에 있어 중간 정도의 요인이다. |
| (3)높음: 시뮬레이션 모델의 시뮬레이션 출력이 결정에 있어 중대한 요인이다. |

[표2] 결정결과(Decision Consequence)의 위험수준 예시

- (1)낮음: 잘못된 결정이 환자의 안전에 부정적 영향은 없지만 불편을 초래한다.
- (2)중간: 잘못된 결정이 경미한 부상 또는 중간 정도 영향을 미칠 수 있다.
- (3)높음: 잘못된 결정이 심각한 환자 부상 또는 사망을 초래할 수 있다.

[표3] 모델 형식(Model form)의 위험수준 예시

- (1)낮음: 모델 형식 가정의 영향을 조사하지 않았다.
- (2)중간: 주요 예상 모델 형식 가정의 영향을 조사하였다.
- (3)높음: 모델 형식 가정의 포괄적인 평가를 실시하였다.

2. MR 환경 내 발열 안전성 평가에 대한 위험수준 설계

결국 특정 의료기기의 특정 시험에 실제 CM&S를 적용하기 위해서는 각 사용상황을 고려한 구체적인 위험의 수준을 설계하고, 결과의 사용용도에 따라 해당 수준을 명확히 결정하는 것이 필수적이다.

따라서 본 연구에서는 형태는 동일하고 길이와 두께에 따라 수백 가지의 시리즈 모델을 갖는 심혈관용 스텐트의 MR 환경에서 발열 안전성 평가를 위한 가혹조건 선정에 CM&S를 활용한 상황을 가정하고 설계를 진행하였다. 위험수준 설계에 앞서 신뢰성 입증 프레임워크에 따라 관심문제 및 사용상황을 [표4]와 같이 설계하였다.

[표4] 관심문제 및 사용상황

관심문제	MRI 촬영 시 발생하는 RF로 인해 인체 이식형 스텐트 주변의 최대 온도 상승은 얼마인가?
사용상황 (COU)	개발된 시뮬레이션 모델은 ASTM F2182-19e2 표준에 따른 시험을 모델링하여, 심혈관용 스텐트 주변 조직에서의 전자와 흡수율과 온도상승을 예측해 다양한 길이와 두께를 가진 의료기기 중 MR촬영 시 최대 온도 상승이 예상되는 가혹조건(worst case)를 식별한다. 선정된 가혹조건에 대해 물리적 시험을 수행하고, 시뮬레이션 모델과 비교하여 검증하고 규제근거로 함께 활용한다.

2.1 모델위험도(Model Risk) 평가

모델위험도는 모델영향과 결정결과를 함께 고려하여야 한다. 결정결과는 관심문제에 대한 잘못된 결정으로 발생할 수 있는 불리한 결과의 중대성을 의미한다. 본 연구의 관심문제인 심혈관용 스텐트의 발열 시 온도상승 결과는 잘못 예측할 경우, 과도한 조직 가열로 인한 영구적인 조직 손상을 초래할 수 있으므로 결정결과의 영향은 '높음'으로 설정하고 모델영향의 위험수준과 결합하여 모델 위험도를 결정한다.

2.1.1 모델영향(Model Influence)

벤치테스트, 임상시험 등 다른 증거와 비교하여 COU를 바탕으로 CM&S 결과가 관심문제를 해결하는데 기여한 정도를 의미한다. MR 환경 발열성 시험의 가혹조건 자료는 규제기관에 CM&S 결과를 단독으로 제출할 수도 있고, CM&S를 보완하는 추가 증빙자료와 함께 제출할 수도 있다. 이에 따라 CM&S가 규제결정에 미치는 정도에 따른 위험수준은 [표5]와 같이 설계하였다. [표4]의 COU는 CM&S결과를 규제근거로 활용할 때 선정된 가혹조건에 대한 물리적 시험 결과와 함께 검토되어야 하므로, 모델 영향은 '중간'으로 설정한다.

[표5] MR 환경 내 발열 안전성 평가의 모델영향의 위험수준

- (1)중간: CM&S 결과는 다른 시험자료와 함께 규제 결정에 사용된다.
- (2)높음: 시뮬레이션 모델은 유일한 규제 근거 자료이다.

2.1.2 모델위험도

결정결과(높음)와 모델영향(중간)의 위험수준을 조합한 결과에 따라, 본 연구에서 CM&S 결과의 모델위험도는 '중간이상'이다. 따라서 CM&S의 신뢰성 요소별 목표 위험수준은 위험정도에 따라 5단계로 구분할 경우

최소 4단계인 '중간 이상'으로 설정하여야 한다.

2.2 모델 신뢰성(Model Credibility) 목표 확립

앞서 평가된 모델위험도 수준이 '중간이상'임에 따라 신뢰성 요소별 목표는 이에 상응하도록 결정되어야 한다.

2.2.1 모델형식(Model Form)

CM&S에 적용된 개념 및 수학적 공식화를 모두 지칭하며, [표4]의 COU에서는 맥스웰방정식과 같은 지배방정식, RF코일 전력, 주파수, 온도측정 위치와 같은 시스템 구성 및 의료기기의 전기전도도, 유전율 등의 시스템 특성, 경계조건 등의 가정사항을 말한다. 모델 형식의 위험수준은 이러한 가정사항의 영향 평가활동의 정도에 따라 [표6]과 같이 설계하였다. 동 CM&S의 위험도는 '중간이상'이므로 위험수준은 '높음'으로 설정한다.

[표6] MR 환경 내 발열 안전성 평가의 모델 형식의 위험수준

- (1)낮음: 아무런 조치를 취하지 않았다.
- (2)중간: 문헌을 통해 각 가정사항에 대한 근거를 확인하였다.
- (3)높음: 모든 가정사항에 대한 영향을 실험을 통해 고려하였다.

2.2.2 시험기기의 특성 범위

CM&S결과의 유효성확인(validation)에 사용될 물리적 시험평가 대상인 의료기기(대조군)의 특성범위에 관한 사항으로, 위험수준은 COU와 관련해 평가가 필요한 모든 특성을 고려했는지 정도에 따라 [표7]과 같이 설계하였다. CM&S의 위험도에 따라 위험수준은 '높음'으로 설정한다.

[표7] MR 환경 내 발열 안전성 평가의 시험기기의 특성 범위의 위험수준

- (1)낮음: 스텐트의 시리즈 모델 중 하나의 길이와 하나의 두께만 고려하였다.
- (2)중간: 스텐트의 최소에서 최대까지의 길이와 두께의 범위에서 평균 길이와 두께를 가진 스텐트를 고려하였다.
- (3)높음: 스텐트의 최대 및 최소 길이와 두께를 모두 고려하였다.

III. 결론

본 연구에서는 CM&S 결과를 규제사결정에 활용하기 위한 신뢰성을 확보를 위해 ASME V&V 40 표준을 기반으로 가정된 상황에 대해 모델 위험도를 설정하고, 상황에 맞게 신뢰성 요소의 위험수준을 설계하였다. 향후에는 전체 신뢰성 요소에 대한 위험수준 설계를 진행하고 이를 바탕으로 VVUQ를 수행해 MR환경 발열 안전성 시험에 특화된 CM&S의 신뢰성 평가 방법을 개발하고자 한다.

ACKNOWLEDGMENT

본 연구는 2024년 식품의약품안전처의 연구개발비(24204MFDS197)로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

[1] Assessing of Radiofrequency-Induced Heating in the Magnetic Resonance (MR) Environment for Multi-Configuration Passive Medical Devices, FDA, 2016.
 [2] ASME V&V 40 Assessing Credibility of Computational Modeling Through Verification and Validation Application to Medical Devices, ASME, 2018